

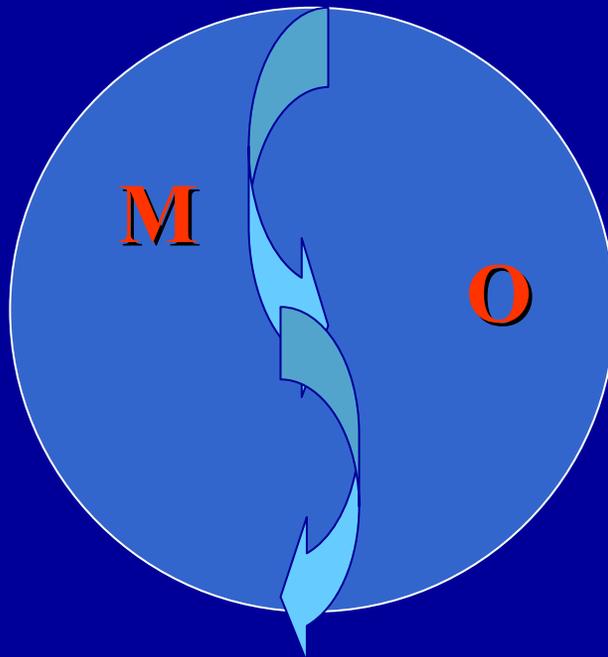
Многоэлементный анализ в практике медицины. Состояние и проблемы

Г.К.Барашков

(Отделение лабораторной
диагностики тяжелых металлов ММА
им. И.М. Сеченова)



Равная роль в метаболизме



M – минеральная часть

O – органическая часть

Бионеорганика

- 1950. «Приложение принципов координационной химии металлов к биологическим проблемам».
- 1972 «Открытая изотермическая система, состоящая из большого числа связанных друг с другом реакций, ускоряемых катализаторами (ферментами), которые производит сама клетка»
- 1979. Теория лигандной патологии (МЛГ)
- $M + L + M1 + L1 \longrightarrow ML + M1L + ML1 + M1L1$

Координационная химия металлов

Частная элементология

Биолиганды

Биомембраны, ионные насосы

Клиника



Медицинская
бионеорганика

Таблица Менделеева (длиннопериодная)

PERIODIC TABLE OF THE ELEMENTS

GROUP IA P|G|T VIII A
PRINCETON GAMMA-TECH

1 H																	2 He	
3 Li	4 Be											5 B	6 C	7 N	8 O	9 F	10 Ne	
11 Na	12 Mg											13 Al	14 Si	15 P	16 S	17 Cl	18 Ar	
		IIIB	IVB	VB	VIB	VII B	GROUP VIII			IB	II B							
19 K	20 Ca	21 Sc	22 Ti	23 V	24 Cr	25 Mn	26 Fe	27 Co	28 Ni	29 Cu	30 Zn	31 Ga	32 Ge	33 As	34 Se	35 Br	36 Kr	
37 Rb	38 Sr	39 Y	40 Zr	41 Nb	42 Mo	43 Tc	44 Ru	45 Rh	46 Pd	47 Ag	48 Cd	49 In	50 Sn	51 Sb	52 Te	53 I	54 Xe	
55 Cs	56 Ba	57 La	72 Hf	73 Ta	74 W	75 Re	76 Os	77 Ir	78 Pt	79 Au	80 Hg	81 Tl	82 Pb	83 Bi	84 Po	85 At	86 Rn	
87 Fr	88 Ra	89 Ac																
			58 Ce	59 Pr	60 Nd	61 Pm	62 Sm	63 Eu	64 Gd	65 Tb	66 Dy	67 Ho	68 Er	69 Tm	70 Yb	71 Lu		
			90 Th	91 Pa	92 U	93 Np	94 Pu	95 Am	96 Cm	97 Bk	98 Cf	99 Es	100 Fm	101 Md	102 No	103 Lw		

K, L and M designations shown in each element box indicate which lines an element emits. Due to limitations of excitation energy and detector resolution, not all lines can be seen.

«Металлические» болезни

- «Сатурнизм» (Pb) - 5 тыс. лет у греков и арабов. SH-, HPO₃-, OH-группы. Почки, ЦНС, ССС, анемия.
- «Итаи-итаи» (Cd) – «ох-ох». Остеомаляция (72 перелома одновременно). SH-группы. Печень, почки.
- «Болезнь Минамата» (Hg) – «меркуриализм». SH-группы и С₅-пиримидины. ЦНС.

Микроэлементы в России

- 100 докладов и 55 постеров
- 2004 г. 1 Съезд РОСМЭМ. 280 участников из РФ, Италии, Хорватии и Финляндии, Украины, Белоруссии, Казахстана, Латвии и Грузии.
- «Профилактическая медицина и медицина труда»
- «Физиология человека»
- «Акушерство и педиатрия»
- «Питание человека»
- «Фармакология и токсикология»
- «Клиническая медицина»
- «Стоматология» и «Инструментальные методы анализа»

Проблемы

- 1). **Технические** (приборы, методы, рекомендации CDC)
- 2). **Объекты анализа** (кровь, моча, волосы).
- 3). **Бионеорганика**. Состояние в мире, в России.

Технические проблемы

- Рекомендация CDC:
- 1. ААСФ с электротермальной атомизацией (эффект Зеемана). Анализ моноэлементный
- 2. ИСП-МС-ПРС для многоэлементного анализа
- (ИСП-ОЭС исключен из стандартных) — В учреждениях Минздрава РФ нет **ни одного** ИСП-МС-ПРС

Определение металлов (изотопов) в клинической практике, медицинских и диетологических исследованиях, медицине труда для скрининга, диагностики, мониторинга и прогноза

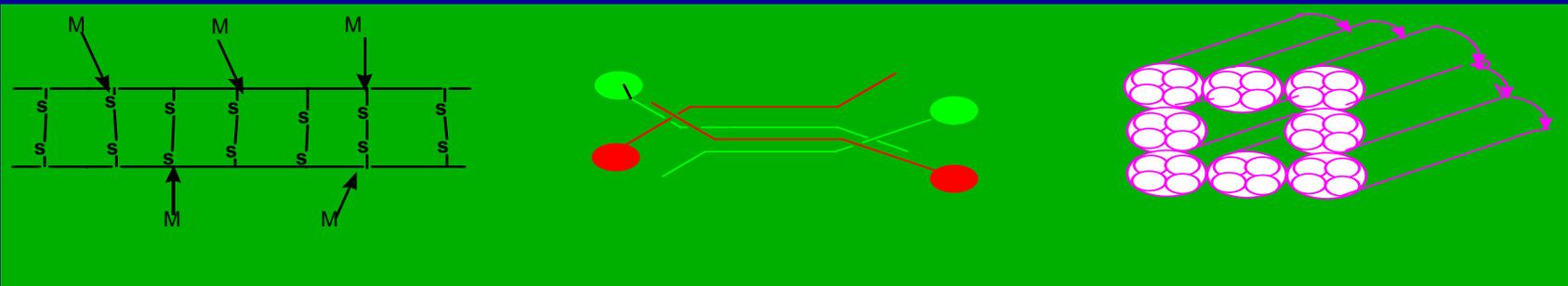
- Объекты
- Кровь, плазма, сыворотка
- Моча
- Фекалии
- Ткани (биоптаты)
- Кости, зубы, волосы
- Пища, напитки, ж.молоко
- Лекарственные препараты и БАД

Объекты анализа

- 1. *Кровь, сыворотка, плазма* – жидкая соединительная ткань. Внутренняя среда организма.
- 2. *Моча* – суточное выделение, яды. Высокая изменчивость.
- 3. *Волосы, ногти* – наружные структурные белки (тяжелые кератины). Внешняя среда.

Анализ волос, ногтей

- 1. В.И. Петухов (Рига). > 1000 рез-тов Центра биотич.мед. %RSD > 100%.
- 2. П. Борелла (Модена). Никакой корреляции данных по волосам и крови.
- В волосах 15% цистеина, в коже - <5%
- Димер тетрамер микрофибрилла

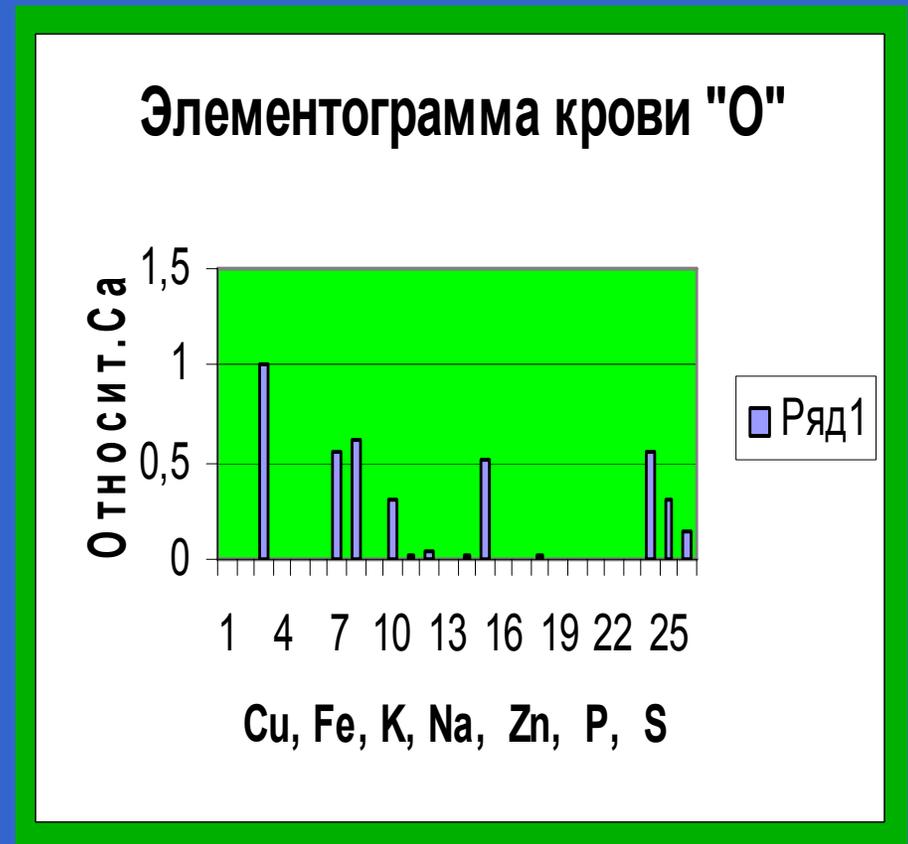


Элементограмма волос и крови пациента «О».

- Волосы



- Кровь



Анализ крови

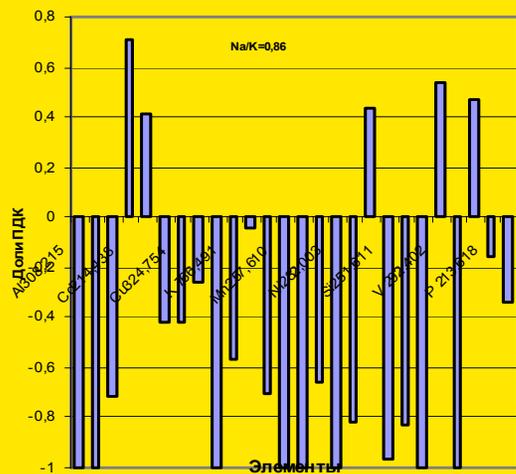
- Выражение рез-тов.
- *Абсолютное*, сравнение с ПДК
- (пол, возраст, регион, пища, генетика, диапазон, гематокрит (20%), процедура взятия проб (15%), метод анализа, пробоподготовка, квалификация)
- *Относительно репера* (содержание, функции, гомеостаз - Са). ИСП-МС – кпл.

Примеры элементограмм крови в абсолютном и относительном выражении

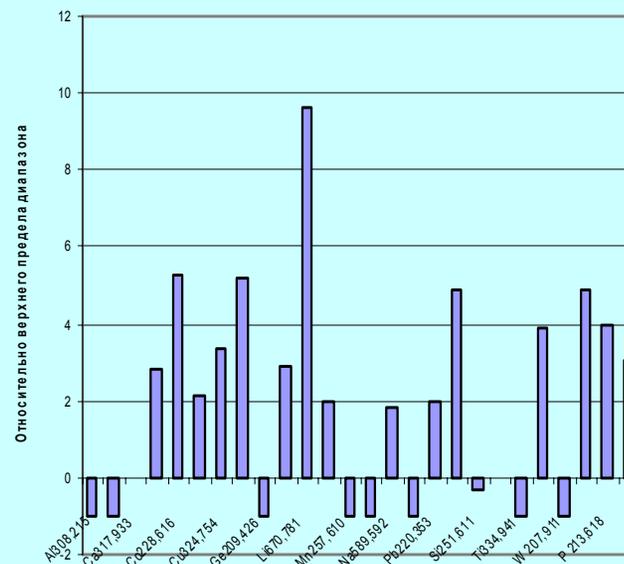
- Абсолютное

- Относительное

"А" ПДК



"А" относит.



Коэффициенты распределения (Кр) элементов между плазмой и цельной кровью



ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЭЛЕМЕНТОВ В ПЛАЗМЕ И ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ

3 ПУЛА

- Элементы клеток (Fe, K, Ni, V, Zn)
- Элементы плазмы (Ag, Ca, Cu, In, Li, Na, Se, Si, Sr)
- Элементы крови (Al, Ba, Bi, Mg, Mo, P, S, Ti, W, др.)

- ✓ Зависимости коэффициентов распределения от атомной массы или от внешней электронной оболочки (s-, p-, d-, f-) не обнаружено
- ✓ Коэффициент распределения всех тяжелых металлов зависит от радиуса иона

1. С увеличением ионного радиуса щелочных металлов и полуметаллов увеличивается содержание элемента в клетках крови
2. С увеличением ионного радиуса ТМ увеличивается их содержание в плазме

Роль парамагнитного изотопа магния в активации
митохондриальной креатинкиназы (коллектив
сотрудников ин-та химфизики, МГУ и ММА под
руководством акад.РАН А.Л.Бучаченко
(Биомед.химия,2004)

- Митохондрия = силовая станция клетки
- Внешняя мембрана

- Креатинкиназа ($CP + ADP \rightarrow ATP$)
 - Межмембранное пространство
25Mg ($I=5/2+$) > 2-4 раза, чем 24,26Mg

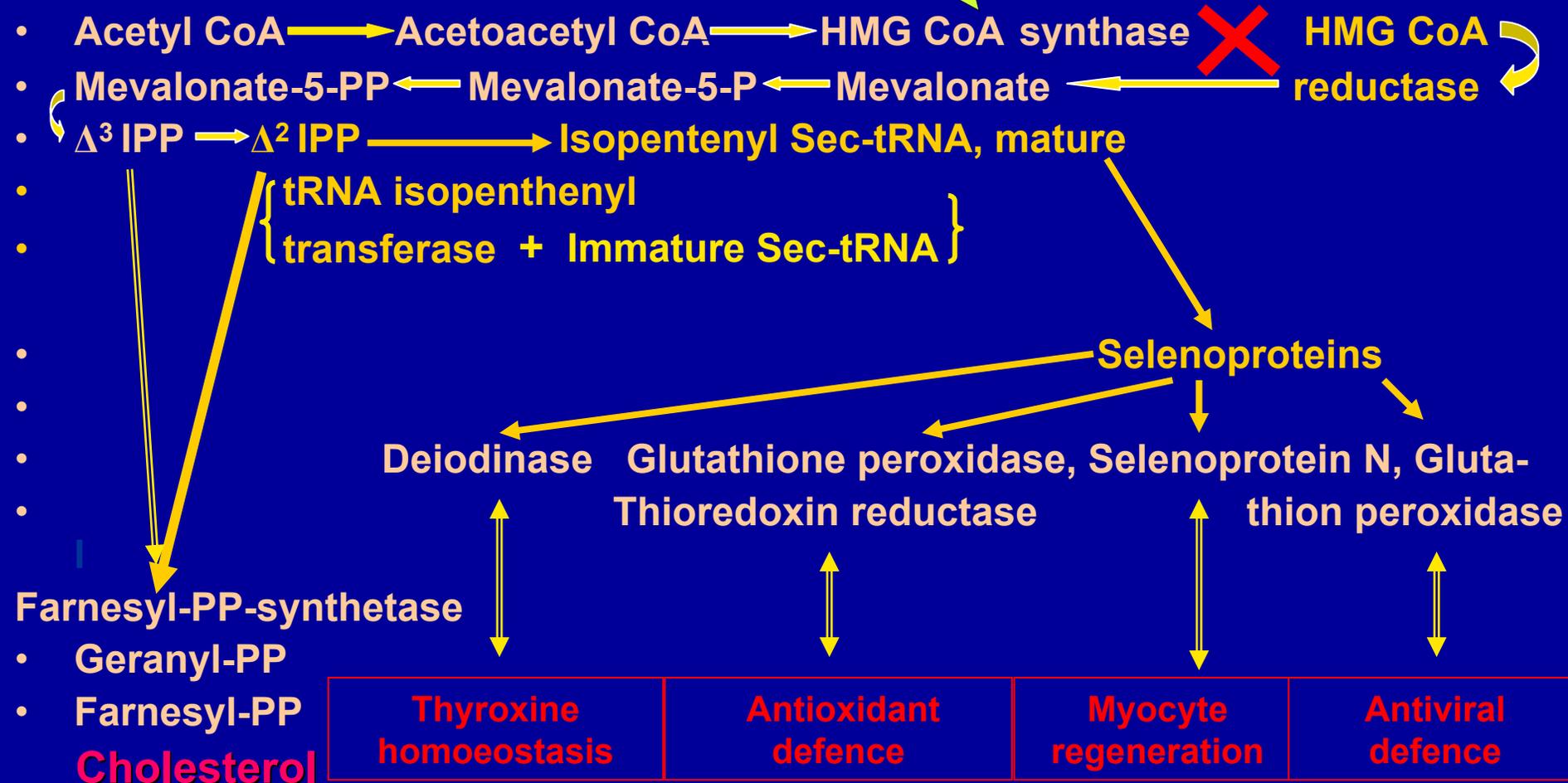
Внутренняя мембрана дыхательная цепь

Матриксное пространство ■ $ATP \rightarrow OF (+ MHA)$

Закономерности взаимодействия элементов

- 1. **«Закон замещения»**. Правые элементы периода замещают элементы слева в тех же лигандах.
- 2. **Следствие закона замещения** (принцип обратных связей). Избыток левых элементов периода вытесняет элементы справа из биохелатов.
- 3. **Все металлы в «свободной» ионной форме токсичны. Правила Мертца (диапазоны экспозиции)**.
- 4. **Следствие для медицины**. Опасно использовать биологически активные препараты длительно и бесконтрольно из-за возможного индуцированного патоморфоза микроэлементозов.

STATINS



HMG – 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl
 Sec - selenocysteine

Взаимодействие элементов



Эффективные параметры

1. **$K_{уст}$** у комплексов металлов с биолигандами
2. Распределение (**K_p**) в крови
3. **Радиус** ионов
4. **Валентность** ионов
5. Свойства **орбит** электронов
6. **Парамагнитность** изотопов

Клинические проявления при поступлении в Клинику

- признаки цирроза печени (96%)
- проксимальная канальцевая дисфункция (60%)
- поражение ЦНС (30%)

КРИТЕРИИ ДИАГНОЗА

- Кольцо Кайзера – Флейшера
- Снижение уровня сывороточного церулоплазмينا

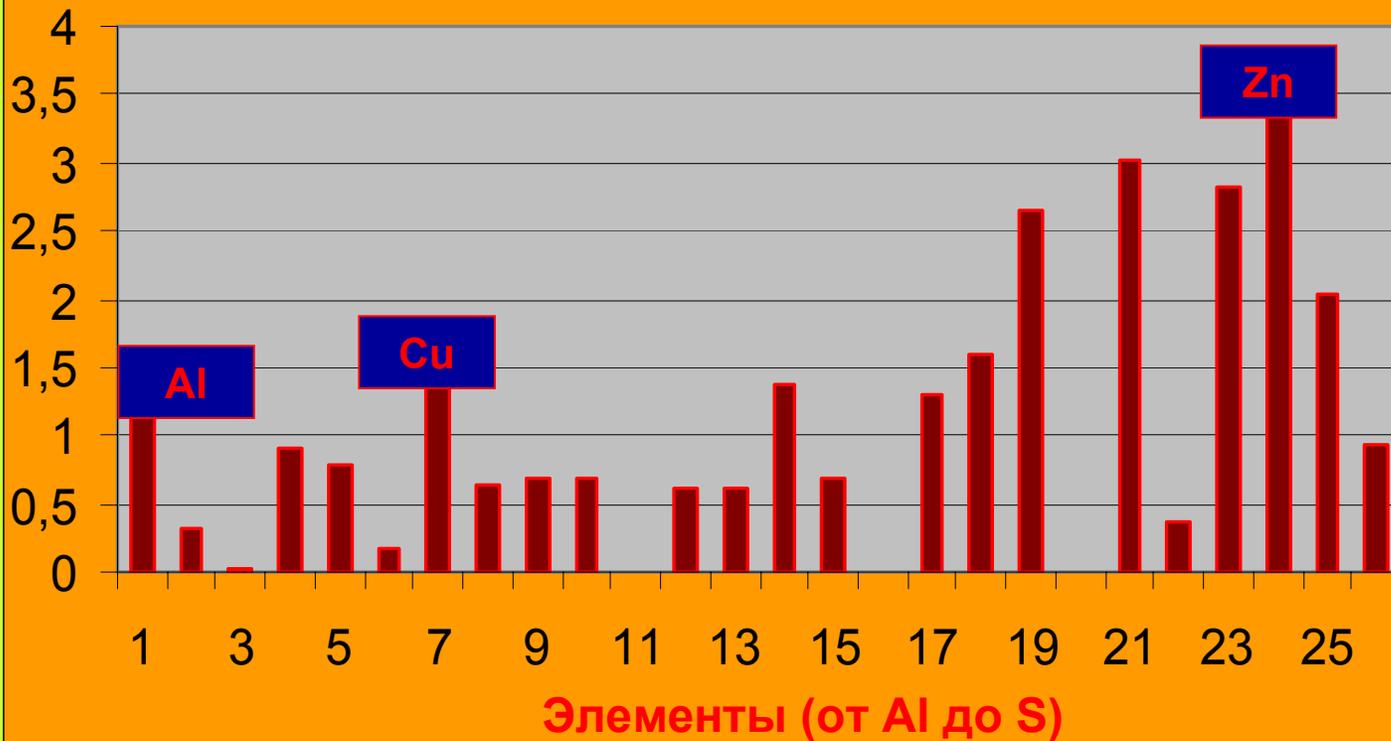
БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА – КОНОВАЛОВА

(n = 76)

СРЕДНИЙ ВОЗРАСТ –
24 ГОДА

ЭЛЕМЕНТОГРАММА ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ ПРИ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА

Коэффициент распределения
микроэлементов (ед.)



Константы устойчивости (Куст) на примере болезни Вильсона-Коновалова

Cu(II) α_1 -глобулин



1. D-Пеницилламин



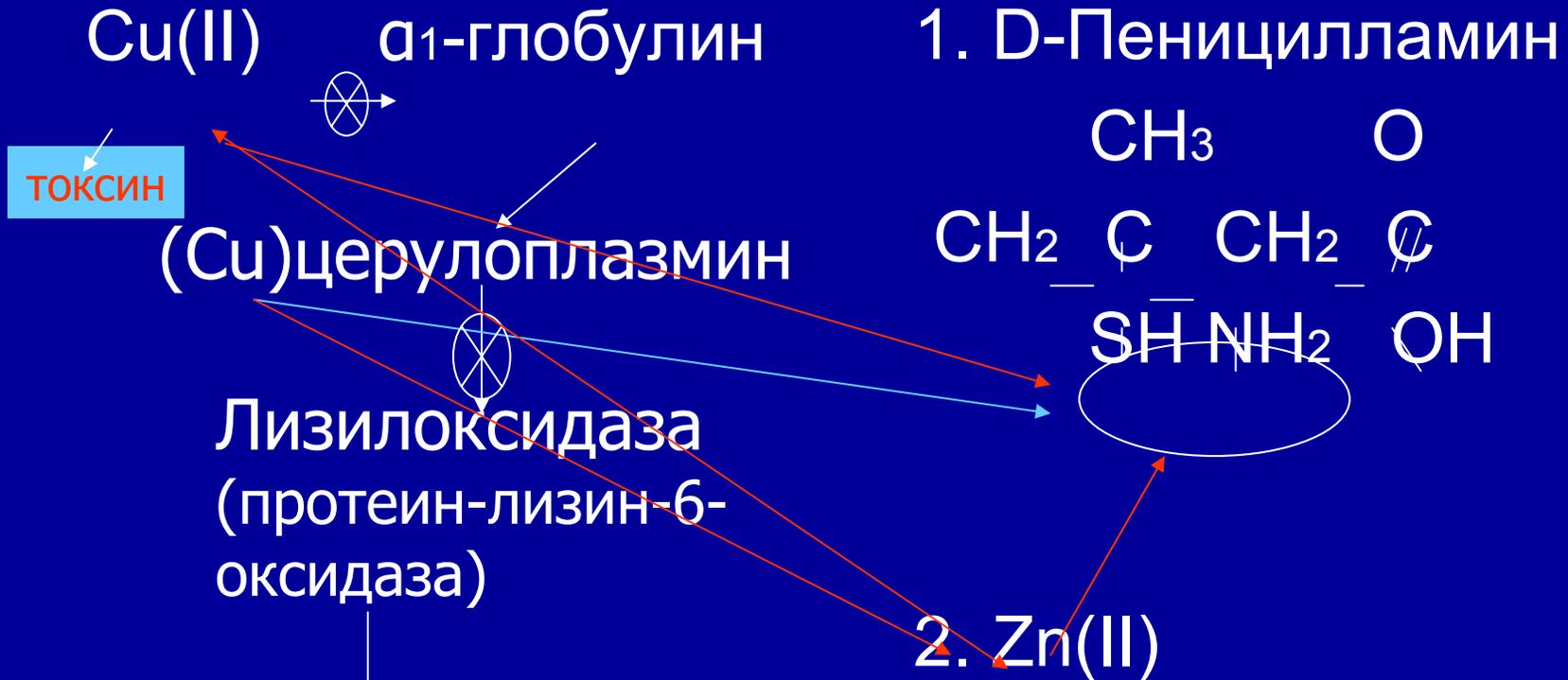
ТОКСИН

(Cu)церулоплазмин

Лизилоксидаза
(протеин-лизин-6-оксидаза)

2. Zn(II)

Конденсация фибрилл коллагена с образованием альдегидных групп при окислении ϵ -аминогрупп 5-гидроксилизина (окислительное дезаминирование)



КЛИНИКА ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ И МИКРОЭЛЕМЕНТНЫЙ АНАЛИЗ

- Артериальная гипертензия

- Подагра

- Гипохромная анемия

СВИНЕЦ

- Болезнь Вильсона-Коновалова

МЕДЬ

- Гемохроматоз

- Анемия

- Хронические диффузные болезни печени

ЖЕЛЕЗО

- Дилатационное поражение миокарда

КОБАЛЬТ

- Тубулоинтерстициальные нефропатии

КАДМИЙ

- Терминальная почечная недостаточность

АЛЮМИНИЙ

Источники свинцового загрязнения окружающей среды в России (тонн свинца)

Источники	Выбросы в атмосферу	Сбросы в водные объекты	Образование отходов
Металлургия, в т.ч. цветная	671 660	0,64 0,57	- 900
Сжигание топлива	400	-	-
Химическая промышленность	0,94	9,55	725
Стекольное производство	100-200	15-20	100
Производство консервов	-	-	100-200
Автотранспорт	4000	1000	60000
Охота	-	1400	-

Доклад о свинцовом загрязнении, "Белая книга", 1997

ФАКТОРЫ, ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИЕ К ХРОНИЧЕСКОЙ СВИНЦОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

- ✓ ГИПОФОСФАТЕМИЯ
- ✓ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ
- ✓ ИЗБЫТОК ВИТАМИНА D
- ✓ ИНСОЛЯЦИЯ

КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ХРОНИЧЕСКОЙ СВИНЦОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Непродолжительная интоксикация относительно большими дозами

- Чаще у детей
- Синдром Фанкони (аминоацидурия, глюкозурия, гиперфосфатурия)
- Гиперурикемия
- АД может оставаться нормальным
- Полностью обратима

Длительная интоксикация малыми дозами

- Чаще у взрослых
- Минимальный мочевого синдром (канальцевая протеинурия)
- Выраженная гиперурикемия
- Артериальная гипертония (как правило)
- Прогрессирующая почечная недостаточность (особенно при присоединении уратного поражения почек)

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ОБЪЕКТЫ СКРИНИНГА НА ХРОНИЧЕСКУЮ СВИНЦОВУЮ ИНТОКСИКАЦИЮ

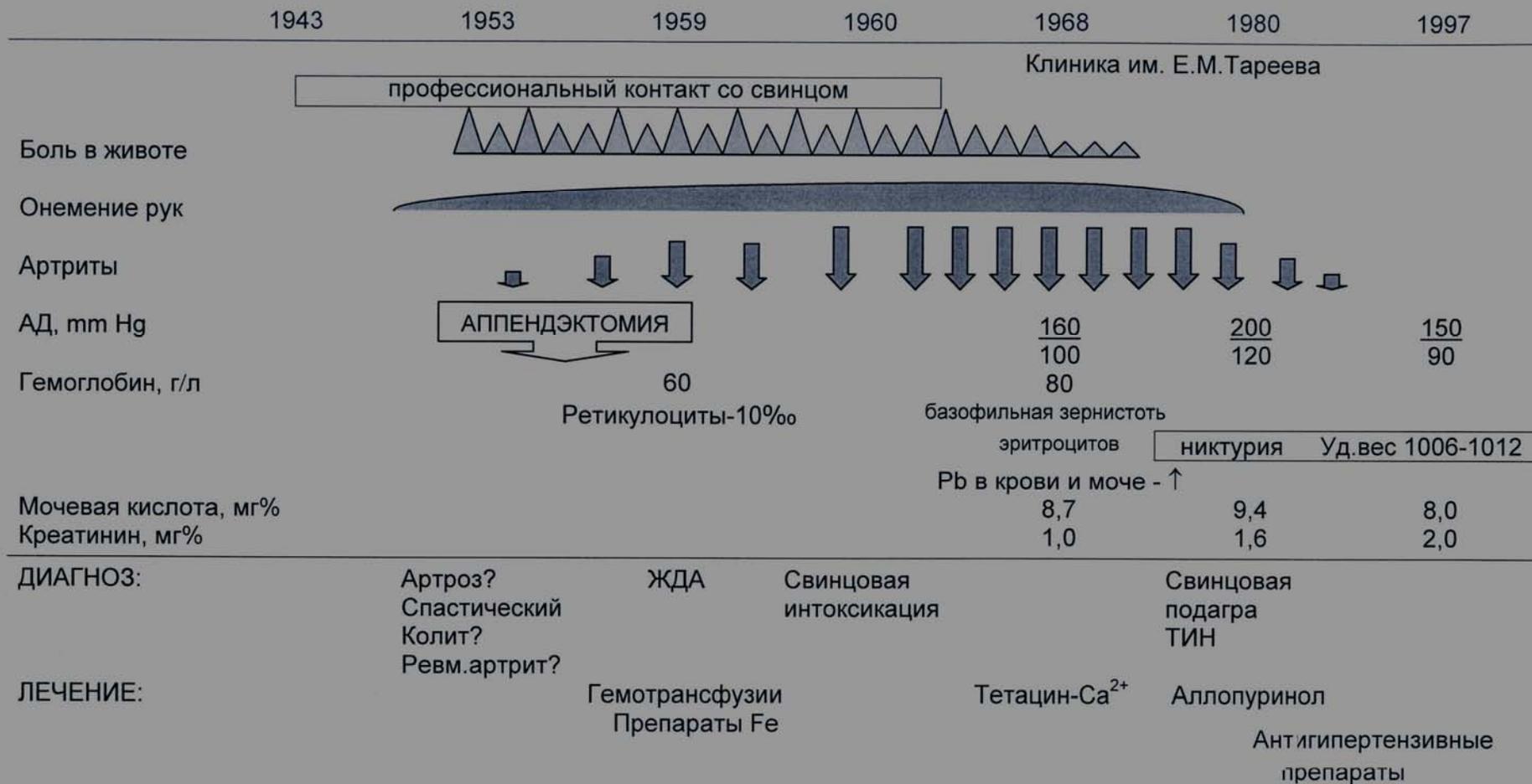
✓ Дети с задержкой умственного развития

✓ Молодые больные артериальной гипертонией

✓ Пациенты с подагрой

✓ Лица с гипохромной анемией неясного происхождения

Больная А., 72 лет, инвалид II гр. (печатница)



Примечание: ЖДА – железодефицитная анемия, ТИН – тубуло-интерстициальный нефрит, Рв-plumbum (свинец)

Смертность среди рабочих, занятых
на производстве свинцово-кадмиевых
аккумуляторов, в период наблюдения с 1947 по
1980 г.

	Ожидаемая смертность	Наблюдаемая смертность
Гипертония (в т.ч. с поражением почек)	6,6	21
Хронический нефрит	9,0	20

КОНЦЕНТРАЦИЯ МЕДИ В ТКАНИ ПЕЧЕНИ

В норме	При болезни Вильсона	У больной М.
<50 мкг/г	>250 мкг/г (концентрация может быть повышена у больных с хроническим холестазом)	I – 370 мкг/г II – 390 мкг/г III – 410 мкг/г

ЛИТИЕВАЯ НЕФРОПАТИЯ: ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Наблюдают не менее чем у 20% больных, получающих литий-содержащие препараты
- Самый частый признак – умеренное повышение сывороточного креатинина
- Предрасполагающий фактор - гиперкальциемия

ВАРИАНТЫ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ИНТОКСИКАЦИЯХ ЛИТИЕМ

- ✓ Хронический тубулоинтерстициальный нефрит
- ✓ Почечный несахарный диабет
- ✓ Почечный канальцевый ацидоз
- ✓ Нефротический синдром
- ✓ Острая почечная недостаточность

ПРОФИЛАКТИКА ЛИТИЕВОЙ НЕФРОПАТИИ

- Определение сывороточного креатинина до назначения препаратов и на фоне лечения (не менее 1 раза в год)
- Мониторинг концентрации лития в крови
- ✓ При появлении признаков литиевой интоксикации – замена на карбамазепин или вальпроаты

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ГОМЕОСТАЗ КАЛИЯ

✓ Гиперкалиемия



- Антагонисты альдостерона
- Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II
- Калий-сберегающие диуретики (триамтерен, амилорид)
- Препараты калия

✓ Гипокалиемия



- Петлевые и тиазидовые диуретики
- Кортикостероиды

МНОГОЭЛЕМЕНТНЫЙ АНАЛИЗ И ПРАКТИКА ИНТЕРНИСТА

- «Открывает» диагноз

- Позволяет избежать большого числа дополнительных исследований

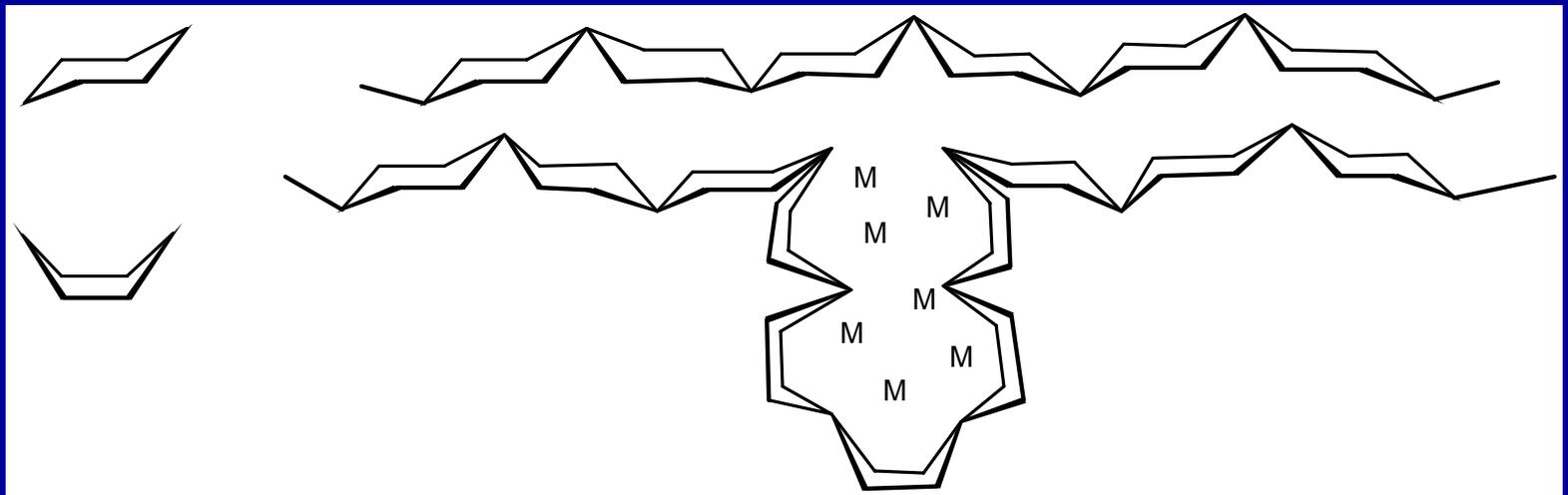
- Расшифровывает природу побочных эффектов лекарственных препаратов

- Перспектива – оценка прогноза и риска осложнений

Строение цепей альгината

конформация кресла

цепочка d-маннуроновой кислоты



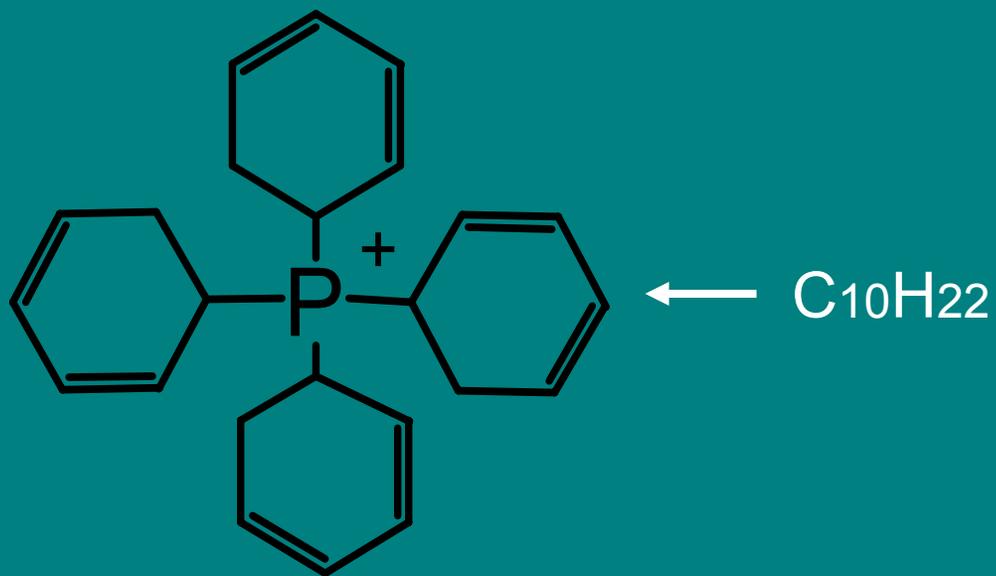
конформация ванны

цепочка l-гулуруновой кислоты

Перспективные направления исследований

- 1. Апоптоз и рак
- 2. Системные болезни
- 3. Моноэлементные и лигандные препараты
- 4. Интоксикации и антидоты
- 5. Изменения биологической активности лекарственных препаратов с учетом проницаемости и K устойчивости

Ион Скулачева SkQ (тетрафенилфосфор)



Первостепенные оргвопросы

- 1. Учебники и пособия
- 2. Приобретение ИСП-МС-ПРС хотя бы в крупнейшие институты Минздрава РФ
- 3. Оформление научной дисциплины «Бионеорганика» («Бионеорганическая химия») в перечне таковых в документах РАН и ВАК через Отделение химии РАН.
- Обоснование: БНО – производное аналитической химии и координационной химии металлов.
Биология = «Суперхимия»

С п а с и б о

за внимание!